

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-247023

(43) 公開日 平成4年(1992)9月3日

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

A 6 1 K 9/00

識別記号

序内整理番号

F 1

技術表示箇所

W 7329-4C

審査請求 未請求 請求項の数10(全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平3-258054

(22) 出願日 平成3年(1991)10月4日

(31) 優先権主張番号 9 0 1 1 8 9 2 0 9

(32) 優先日 1990年10月4日

(33) 優先権主張国 オーストリア (A T)

(71) 出願人 590002013

ソシエテ デ プロデュイ ネツスル ソ

シエテ アノニム

スイス国ブレイ、ビー オー ボックス

353

(72) 発明者 ビエール タシヨン

スイス国クジ、セアシユ ドウレビ ドー

ル、23

(72) 発明者 ベアトリス ヴァグニユール

フランス国アンジェル、リュ クルエ デ

ベスルシユ、4

(74) 代理人 弁理士 浅村 皓 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 分配パッケージのゲル形医薬組成物

(57) 【要約】

【目的】 通常瓶から液で供される医薬はさじで量って服用したり、こぼしたりで正確な治療用量を服用できない。又小児の場合瓶の全内容量を一度に飲んだり安全性の問題もある。これらの欠点を補うためにディスペンサーバックに入れたゲル形医薬組成物を開発した。

【構成】 瓶入りシロップとして通常供される活性成分は疑似塑性ゲル—形賦形剤中に含ませ、これを計量ポンプを装着したディスペンサーに包装し、1回の治療用量につきポンプを1又は2回押すことにより治療用量を投与するようにする。

【効果】 本方法により正確な用量を投与でき、容易、衛生的および安全に、特に乳児、保育幼児、小児および老人の場合、使用できる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 分配中流れず、かつ官能的に許容しうる疑似塑性水分散性ゲル中に活性成分は均質分配され、20～150mlの内部容量を有し、容量が5mlを超えない計量区画および1回又は2回の押しで治療用量を分配するように設計された計量ポンプを供されたディスペンサーバックにゲルを入れ、ディスペンサーの内容量は少なくとも5日の治療に対し十分量であることを特徴とする、活性成分溶液を通常経口投与ゲルシロップとして供するパッケージ型医薬組成物。

【請求項2】 ゲルはキサンタンガム、デキストラン、セルロース、それらの誘導体、澱粉、デキストリン、カルボマー、アクリルアミド、アクリルアミジン、ポリグリコールおよびポリオールと脂肪酸とのエステルから選抜したゲル化剤を0、2～5%含有する、請求項1記載の組成物。

【請求項3】 ゲル化剤はチキソトロピー剤としてセルロース誘導体およびアルミノ硫酸マグネシウムから成る混合物である、請求項2記載の組成物。

【請求項4】 ゲルはゲル化剤としてキサンタンガムを含有する、請求項2記載の組成物。

【請求項5】 活性成分は開放又は閉鎖マトリックス又は小胞状系にカプセル化して組成物の官能的特徴を調整する、請求項1記載の組成物。

【請求項6】 活性成分はO/W型の液/液エマルジョン又は固/液サスペンションに分散する、請求項1記載の組成物。

【請求項7】 糖類又は甘味料、保存料、着色料およびフレーバ付与剤を含有する、請求項1記載の組成物。

【請求項8】 活性成分は制酸剤、下痢どめ剤、抗ヒスタミン剤、制吐剤、せきどめ剤、抗炎症剤、鎮痛剤/下痢剤、気管支拡張調整剤、抗けいれん剤、呼吸興奮剤/抗喘息剤、全身系アルファ交感神経興奮剤、緩下剤、複合ビタミン又はこれら活性成分の相容性組み合わせである、請求項1記載の組成物。

【請求項9】 活性成分は水性媒体に溶解又は分散し、溶液又は分散体は甘味料、保存料およびフレーバ付与剤と混合し、その後ゲル化剤を得た混合物に攪拌しながら添加し、こうして形成したゲルシロップを計量区画および計量ポンプを装着するディスペンサーバックに包装することを特徴とする、パッケージした医薬組成物の製造方法。

【請求項10】 水性媒体に溶解又は分散する前に、活性成分をカプセル化して組成物の官能的特徴を調整する、請求項9記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、活性成分をゲル形賦形剤中に含ませたパッケージ型医薬組成物に関する。

【0002】

10

20

30

40

50

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】数世紀間、医薬は液からシロップとして、又は錠剤又はカプセルの形で経口投与された。このような提供形態は吸収が容易であり、活性物質を保持できる。しかし、シロップは例えば次のようなある不利を伴う：

- 糖高含量は例えば糖尿病患者には問題を伴う、
- 治療用量を直接得られないので、例えばさじのようなものさしの使用を必要とし、投与量は正確ではない、
- 処方方法は乳児およびさじの使用を拒否し、又はシロップをひっくりかえす保育幼児では治療用量の投与に役立たない、
- 小児は中等の危険を伴う瓶の全内容量を一度に飲用できる。

【0003】さらに、錠剤およびカプセルはある患者、例えば小児又は燕下の問題がある老人には適さない。

【0004】EPA第379147号明細書は計量ポンプを装着したバックにて分配しうる活性成分の支持体としての押し出し可能なゲルに関する。このゲルは溶液で活性成分を含有し、海藻抽出物、例えばカラゲネートに基づくゲル化剤を含む。活性成分が溶液として含まれなければならないことは低濃度を必要とし、その結果、供試例では1日治療用量の投与は全バックの内容物容量を3～4回で消費するのにポンプを12～60回押さなければならないことを意味し、非常に不利である。この欠点は活性成分の濃度を単に増加することにより解消できない。何故なら濃度を上げるとゲルの安定性およびその官能性に悪影響を及ぼすからであり、即ち本体は精稠で非ゲル化性であり、活性成分は非可溶性である。

【0005】本発明の課題は、従来の分配可能ゲルの欠点を何ら有しない通常シロップ、錠剤又はカプセル形の活性成分を計量する要素を有するディスペンサーにゲル状の処方を提供することである。本発明によれば、この点については便宜性、衛生および特に子供、乳児および保育幼児および燕下に問題のある患者の場合にも安全に使用できる。本発明の別の特別の目的は糖尿病患者に対し投与できることである。これらの目的の他にディスペンサーを1回又は2回押すことにより低用量の1日量を投与できることである。これはある場合には、ゲルのサスペンションに高濃度の活性成分を必要とするが、その場合分配方法に適合可能なレオロジー安定性および官能許容性を有さなければならない。

【0006】上記要件を満足させる、シロップ形で通常投与される活性成分に対する便利、衛生的かつ安全な処方を本発明者は見出した。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明の医薬組成物は活性成分が分配中流れず、官能的に許容しうる疑似塑性の水分散可能ゲルに均質分配され、ゲルは20～150mlの内部容量を有するディスペンサーバックに入れ、包装は用量が5mlを超えない計量区画および治療用量に

つき1回又は2回押すことによって治療容量を投与するように設計された計量ポンプを有し、かつディスペンサーの内容物は少なくとも5日の治療に対し十分量であることを特徴とする。

【0008】本発明によれば、シロップ、錠剤又はカプセルの形で一般に経口投与する任意の活性成分は分配に対しゲルとして処方できる。例えば、次の活性成分およ

—胃腸又は抗潰瘍治療として経口制酸剤：

|              |                      |
|--------------|----------------------|
| リン酸アルミニウム又は  |                      |
| リン酸マグネシウム    | 500 ~ 600 mg / 4 ml  |
| 水酸化アルミニウムおよび | 400 mg / 4 ml        |
| 水酸化マグネシウム    | 400 mg / 4 ml        |
| スクラルフエート     | 500 ~ 1000 mg / 4 ml |

—抗下痢剤：

|             |                 |
|-------------|-----------------|
| いなごまめの不溶性示リ |                 |
| フェノール       | 500 mg / 2 ml   |
| ロベルアミド      | 1 ~ 4 mg / 2 ml |

—抗H<sub>1</sub>抗ヒスタミン剤：

|          |                   |
|----------|-------------------|
| カルピノキサミン | 2 mg / 2 ml       |
| アクリバステン  | 1 ~ 10 mg / 2 ml  |
| トリプロリジン  | 1 ~ 100 mg / 2 ml |

—制吐剤：

|           |                    |
|-----------|--------------------|
| ジメンヒドリネート | 10 ~ 150 mg / 2 ml |
|-----------|--------------------|

—せきどめ剤：

|             |                   |
|-------------|-------------------|
| クロベラスチン     | 4 ~ 10 mg / 2 ml  |
| コデイン        | 10 ~ 30 mg / 2 ml |
| デキストロメトルファン | 5 ~ 30 mg / 2 ml  |

—抗炎症剤：

|           |                        |
|-----------|------------------------|
| イブプロフェン   | 100 ~ 600 mg / 4 ml    |
| フルルビプロフェン | 25 ~ 300 mg / 2 ~ 4 ml |
| ジクロフェナック  | 10 ~ 150 mg / 2 ~ 4 ml |

—鎮痛剤／下熱剤：

|               |                         |
|---------------|-------------------------|
| デキストロプロポキシフェン | 30 ~ 70 mg / 2 ml       |
| パラセタモール       | 125 ~ 500 mg / 2 ~ 4 ml |
| アスピリン(塩)      | 50 ~ 500 mg / 2 ~ 4 ml  |

—気管支拡張剤：

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| アセチルシステイン (安定化) | 100 ~ 600 mg / 4 ml     |
| カルボシステイン        | 100 ~ 750 mg / 2 ~ 4 ml |
| グアイフェネシン        | 50 ~ 200 mg / 2 ~ 4 ml  |
| アムブロキソール        | 3 ~ 30 mg / 2 ~ 4 ml    |

—抗けいれん剤：

|           |                        |
|-----------|------------------------|
| フロログルシノール | 50 ~ 150 mg / 2 ~ 4 ml |
|-----------|------------------------|

—呼吸興奮剤／抗喘息剤：

|        |                        |
|--------|------------------------|
| テオフィリン | 50 ~ 200 mg / 2 ~ 4 ml |
|--------|------------------------|

—全身系アルファ交感神経興奮剤：

|            |                        |
|------------|------------------------|
| プソイドエフェドリン | 25 ~ 120 mg / 2 ~ 4 ml |
|------------|------------------------|

—ビタミンおよび／又は複合ビタミン

|         |                        |
|---------|------------------------|
| 形の少量要素： | 50 ~ 350 mg / 2 ~ 4 ml |
|---------|------------------------|

—緩下剤：

|        |                        |
|--------|------------------------|
| ドキュセート | 20 ~ 200 mg / 2 ~ 4 ml |
|--------|------------------------|

び医薬的に許容可能な値は次の用量で使用できる。活性成分に使用する名称は通常の国際名称である。用量は治療用量mgで表わす。1用量は時々ディスペンサーの1回の押し、すなわち2mlおよび時には2回の押し、すなわち4mlに相当する。

【0009】治療用量は処方箋および治療タイプに従って1日に2～5回反復できる。

5

6

ピサコシル

5 ~ 30 mg / 2 ml

【0010】勿論相容性成分と一緒に使用することはできる。次のリストは例として示す。

-アルファー交感神経興奮剤および抗H1抗ヒスタミン剤:

プソイドエフェドリンおよび 25 ~ 120 mg /

トリプロリジン 1 ~ 100 mg / 2 ~ 4 ml

-抗ヒスタミン剤および阿片入りせきどめ剤:

プソイドエフェドリンおよび 25 ~ 120 mg /

デキストロメトルファン 5 ~ 30 mg / 2 ~ 4 ml

-アルファー交感神経興奮剤および気管支粘膜調整剤:

プソイドエフェドリンおよび 25 ~ 120 mg /

グアイフェネシン 50 ~ 120 mg / 2 ~ 4 ml

-アルファー交感神経興奮剤、せきどめ剤および抗ヒスタミン剤:

プソイドエフェドリン、 25 ~ 120 mg /

デキストロメトルファンおよび 5 ~ 30 mg /

トリプロリジン 1 ~ 100 mg / 2 ~ 4 ml

-アルファー交感神経興奮剤、粘膜調整剤および抗ヒスタミン剤:

プソイドエフェドリン、 25 ~ 120 mg /

グアイフェネシンおよび 50 ~ 200 mg /

トリプロリジン 1 ~ 100 mg / 2 ~ 4 ml

-アルファー交感神経興奮剤、抗ヒスタミン剤および阿片入りせきどめ剤:

プソイドエフェドリン、 25 ~ 120 mg /

トリプロリジンおよび 1 ~ 100 mg /

コデインホスファート 3 ~ 50 mg / 2 ~ 4 ml

-抗ヒスタミン剤および阿片入りせきどめ剤:

トリプロリジンおよび 1 ~ 100 mg /

デキストロメトルファン 5 ~ 30 mg / 2 ~ 4 ml

-抗ヒスタミン剤および鎮痛剤/下熱剤:

トリプロリジンおよび 1 ~ 100 mg /

パラセタモール 125 ~ 250 mg / 2 ~ 4 ml

トリプロリジンおよび 1 ~ 100 mg /

イブプロフェン 125 ~ 250 mg / 2 ~ 4 ml

-アルファー交感神経興奮剤および鎮痛剤/下熱剤:

プソイドエフェドリンおよび 10 ~ 120 mg /

パラセタモール 125 ~ 250 mg / 2 ~ 4 ml

プソイドエフェドリンおよび 10 ~ 120 mg

イブプロフェン 125 ~ 250 mg / 2 ~ 4 ml

-抗ヒスタミン剤およびアルファー交感神経興奮剤:

アクリバスチンおよび 1 ~ 10 mg /

プソイドエフェドリン 10 ~ 120 mg / 2 ~ 4 ml

-抗ヒスタミン剤、アルファー交感神経興奮剤および鎮痛剤/下熱剤:

アクリバスチン 1 ~ 10 mg /

プソイドエフェドリンおよび 10 ~ 120 mg /

パラセタモール 125 ~ 250 mg / 2 ~ 4 ml

-抗ヒスタミン剤、アルファー交感神経興奮剤および阿片入りせきどめ剤:

アクリバスチン、 1 ~ 10 mg /

プソイドエフェドリンおよび 10 ~ 120 mg /

デキストロメトルファン 5 ~ 30 mg / 2 ~ 4 ml

-抗ヒスタミン剤、アルファー交感神経興奮剤、および粘膜調整剤:

アクリバスチン、 1 ~ 10 mg /

プソイドエフェドリンおよび 10 ~ 120 mg /

|  |                        |
|--|------------------------|
| 7  | 8                      |
| グアイフェネシン                                     | 50 - 250 mg / 2.4 ml   |
| —抗ヒスタミン剤、アルファ—交感神経興奮剤および抗—炎症剤（アリールカルボン酸誘導体）： |                        |
| アクリバスタチン、                                    | 1 - 10 mg /            |
| ブソイドエフェドリンおよび                                | 10 - 120 mg /          |
| イブプロフェン                                      | 50 - 600 mg / 2 - 4 ml |

【0011】 適当なディスペンサーパックは計量区画および計量区画により予め決定した薬剤の正確な用量をポンプの作動頭部に圧を適用することにより投与できる計量ポンプを含む。このタイプのディスペンサーは化粧品分野、例えばクリームの使用に広く使用される。例えば、これらは生成物を満たしたプラスチック、アルミニウム又はガラスの円筒体により形成され、その底部でプランジャーにより閉鎖され、頭部に適用された圧により作動し、1回分の生成物を引き上げ、次いで上部に形成されたノズルを通して排出する計量ポンプを装備できる。

【0012】 別法では、円筒体は生成物を含有する指の形の柔軟な膜および頭部に適用された圧が、生成物に対し入口バルブを開くと1回分の生成物がノズルから排出されるように膜に圧を適用する噴射ガスを含む。

【0013】 ディスペンサーパックは20～150ml、好ましくは20～100mlのゲルを含有できる。計量区画は投与単位量に相当する約2mlの有用容量を有することが好ましい。

【0014】 賦形剤は疑似塑性で、多少チキソトロピックな水分散性ゲル形である。必要な疑似塑性はある剪断限界まで可塑性であるが、その限界を超えると破壊するゲルの抵抗に相当する。チキソトロピーは一定の剪断力（分配中計量要素の一定の濃度）を加えた場合粘度を減じ、剪断力の除去後十分な時間放置すると初めの構造に戻るゲルを有する性質をいう。ゲルのコンシステンシーはポンプ輸送でき、粘稠になることなく計量区画の容積を正確に満たすために十分に変形でき、区画から排出され、分配中流れることなく押し出しできる用量を形成するために破壊できるようなものでなければならない。さらに、この疑似塑性の性質はゲルを支持体、例えば、さじ上に沈着させ、さじを裏返しにした場合でさえ落下せずに支持体に十分に粘着できる。さらに、ゲルは水分散性であるので、粘膜に粘着せず、同時に口中で破壊されないで嚥下が容易である。

【0015】 ゲルは活性成分およびその生物利用性についてできるだけ不活性であるべきであるマトリックスを形成する。上記規定のレオロジー性はゲル化剤により、任意にはマトリックスにこれらの性質を付与し、時間の函数としてこれらを保持させる適当な流動修飾剤と組み合わせることにより得ることができる。ゲル化剤は天然起源、例えば発酵により得られるキサンタンガム又はデキストラン、植物起源、例えばセルロースおよび誘導体、澱粉およびデキストリン、又は合成起源、例えばカルボ

マー、アクリルアミド、アクリルアミジン、ポリグリコール、ポリオールと脂肪酸とのエステルでよい。

【0016】 ある場合には、いくつかのこれらゲル化剤のレオロジーを修飾し、例えばセルロースにアルミノ珪酸マグネシウムを添加して、例えば、マトリックスのチキソトロピー性を修飾し、特に増強するのに有用である。マトリックスの疑似塑性は勿論ディスペンサーの設計、特に計量要素のタイプ、例えばピストン又はベロースポンプに適応しなければならない。ゲル化剤は懸液物の0.2～5重量%を含む。

【0017】 治療に必要な場合、活性成分は例えば水に高溶解性である場合、又は治療投与量が少ない場合均質溶液形で、又は分散体形でマトリックスゲルに含むことができる。ある場合には、活性成分はマトリックスゲルに分散する前に濃度を高める目的で、又は例えば苦味がある場合その味をマスクする目的である処理を行わなければならない。活性成分はマトリックスゲルの成分に不活性の溶媒に可溶化し、次に例えばリピドに溶解して乳化し、O/W型エマルジョンを形成させ、すなわちゲル中に油滴を分散させることができる。活性成分は微結晶形で分散できる。開放ニュートン系、例えばアルミニウムトリシリケートに基づく微粉化、多孔性固体吸着剤などの微小スポンジに、又は開放ブラウン系、例えばβ-シクロデキストリンに、又は例えば微小球、又は例えばマイクロカプセルの小胞状系の閉鎖ニュートンマトリックス系に、又は例えば微細カプセル、又は合成微細カプセル又はリポゾームの小胞状系の閉鎖ブラウンマトリックス系にカプセル化できる。活性成分はコアセルベーション、共沈澱又は界面重合化により被覆することもできる。これらの技術は流動空気層で、乾燥、噴霧、又はエマルジョン中の不混雑溶媒の蒸発により行なうことができる。

【0018】 産成物は糖又は甘味料、保存料、可溶化剤、フレーバ付与剤および着色料も含有できる。活性成分が苦味を有する場合、その苦味は甘味料の添加によりマスクできる。但し、その甘味料はマトリックスゲルのレオロジー性に有意に影響を与えないことを条件とする。

【0019】 適当な甘味料は例えばグルコースおよびそのポリマー、好ましくは全体として産成物基準で20～30重量%濃度の蔗糖を含み、甘味料は少なくとも一部苦味をマスクする十分量（20%以上）で使用される。30%以上の濃度では、蔗糖はゲルに粘着性を付与し、これにより疑似塑性を失なう。他の甘味料、例えば全体

として組成物基準で0.01~0.6重量%濃度のサイクラミン酸ナトリウムおよび/又は好ましくはグリチルリチン酸アンモニウムを使用して蔗糖の甘味力を増強できる。

【0020】糖尿病患者に活性成分を投与するために供される医薬組成物の特別の態様では、甘味料は例えば全体として組成物基準で0.03~0.6重量%濃度のアスパルテームでよい。活性成分の可溶化剤、例えばグリセロールは組成物に添加できる。

【0021】本発明は包装医薬組成物の製造方法にも関する。この方法は活性成分を水性媒体に溶解又は分散し、形成溶液又は分散体は甘味料と混合し、その後ゲル化剤を得た混合物に撹拌しながら添加し、こうして形成したゲルシロップは計量区画および計量ポンプを装着した分配包装に包装することを特徴とする。

【0022】本発明方法の特別の態様では、活性成分は水性媒体に溶解又は分散する前に組成物の官能的特徴を調整する目的でカプセル化する。生成物は好ましくは空気を含まず、これは例えば真空中で成分を混合することにより達成できる。空気を含まないと調整密度を有するゲルを製造でき、組成物の保存性は最少量の酸素の添加により改善できる。本発明は次例により説明する。例中、部および%は特記しない限り重量による。

#### 【0023】例1

0.2kgのデキストロメトルフアンおよび次に1.6\*

\*kgのβ-シクロデキストリンを撹拌しながら60℃の沸留水に添加する。20℃に冷却後、10kgのグリセロールおよび次に0.15kgのアスパルテーム、0.2kgの安息香酸ナトリウム、pHを4~4.5に定着させる0.15kgのクエン酸、0.2kgバナナフレーバ付与剤および0.01kg赤色着色料を撹拌しながら溶液に連続添加し、次の成分の添加前に各成分を溶解させる必要がある。混合操作は予め真空にした反応器で行なう。次に2.5kgの顆粒状キサンタンガムをゆっくり撹拌しながら得たシロップに添加する。得たゲルシロップは計量ポンプ(Vario-Dishenser (商標))を備えた75mlの円筒状プラスチックディスペンサーに包装する。この包装は逆さに配列され、充填円筒の脱ガス後底部として作用するプランジャーにより開鎖する。分配器頭部に圧を適用することにより、ゲルシロップの正確な投与量2mlをさじに分配し、生成物は流出せず、さじを裏返しでできる。

#### 【0024】例2~9

表1に示す組成物を有するゲルシロップを例1記載と同じ方法で製造する。いくつかの場合だけ、活性成分はβ-シクロデキストリンに吸着させる(例4, 5, 6および7)。例9では、活性成分は微粉化、多孔性固体吸着剤としてマグネシウムトリシリケートと接触させる。

#### 【表1】

| 表 1                   |   |            |            |           |           |              |            |            |           |
|-----------------------|---|------------|------------|-----------|-----------|--------------|------------|------------|-----------|
| %                     | 例 | 2          | 3          | 4         | 5         | 6            | 7          | 8          | 9         |
| デキストロメトルフアン           |   | 0.2        | 0.2        | 0.2       | 0.2       | 0.2          | 0.4        | 0.2        | 2         |
| ヒドロプロミド               |   | --         | --         | 1.6       | 1.6       | 1.6          | 3.6        | --         | --        |
| ベーターシクロデキストリン         |   | --         | --         | --        | --        | --           | --         | --         | 18        |
| 固体吸着剤、微粉化             |   | --         | --         | --        | --        | --           | --         | --         | --        |
| 蔗糖                    |   | 30         | 30         | --        | --        | --           | --         | 30         | --        |
| グリセロール                |   | --         | --         | 10        | 10        | 10           | --         | --         | --        |
| グリチルリチン酸<br>モノアンモニウム  |   | 0.1        | 0.1        | --        | --        | --           | --         | 0.1        | --        |
| アスパルテーム               |   | --         | --         | 0.15      | 0.15      | 0.15         | 0.15       | --         | 0.2       |
| 安息香酸ナトリウム             |   | 0.3        | 0.3        | 0.2       | 0.2       | 0.2          | 0.3        | 0.3        | 0.2       |
| パラ安息香酸メチル             |   | 0.02       | 0.02       | --        | --        | --           | 0.02       | 0.02       | --        |
| クエン酸                  |   | --         | --         | 0.15      | 0.15      | 0.15         | --         | --         | 0.15      |
| フレーバ付与剤               |   | 0.02<br>天然 | 0.02<br>合成 | 0.2<br>天然 | 0.2<br>合成 | 0.2<br>天然/合成 | 0.04<br>合成 | 0.02<br>合成 | 0.2<br>合成 |
| 着色料                   |   | --         | --         | --        | --        | 0.03         | 0.02       | --         | 0.03      |
| キサンタンガム               |   | 2          | 2.2        | 2.5       | 2.5       | 2.5          | 2.5        | 1.9        | 1.5       |
| ヒドロキシプロピル<br>メチルセルロース |   | --         | --         | --        | --        | --           | --         | 0.1        | --        |
| 水                     |   | 67.36      | 67.14      | 85.1      | 85.1      | 84.97        | 91.97      | 67.26      | 77.72     |

【0025】すべての上記ゲルシロップは正確な用量でさじに分配することができ、さじを逆さにした時でさえ生成物は流出しない。

#### 【0026】例10~12

ゲルシロップはゲル化剤としてヒドロキシメチルセルロースを、流動性修飾剤としてシリケートを同時に、および活性成分としてパラセタモールを使用して例1と同様に製造する。ゲルシロップの組成は表2に示す。

#### 【表2】

表 2

| 例                 | 10       | 11       | 12       |
|-------------------|----------|----------|----------|
| パラセタモール           | 3        | 6        | 12.5*    |
| ヒドロキシエチル セルロース    | 2        | 2        | 2        |
| 硫酸マグネシウム結晶 アルミニウム | 1        | 1        | 1        |
| グリセロール            | 15       | 15       | 15       |
| ソルビトール            | 15       | 15       | 15       |
| メチル パラベン          | 0.15     | 0.15     | 0.15     |
| サッカリン ナトリウム       | 0.1      | 0.1      | 0.1      |
| グリチルリチン モノアンモニウム  | 0.03     | 0.03     | 0.03     |
| サイクラミン酸ナトリウム      | 0.03     | 0.03     | 0.03     |
| 又はカルシウム           |          |          |          |
| アズン フレーバ付与剤       | 0.35     | 0.35     | 0.35     |
| 着色料               | d. q.    | d. q.    | d. q.    |
| 水                 | q. s. f. | q. s. f. | q. s. f. |

注:

\* 例12では、パラセタモールは流動層で乾燥した粉末形で、  
% は活性成分として示した。

d. q. = 所定量

q. s. f. = 100 に対するバランス

上記ゲルシロップは完全に許容しうる外観、安定性および味を有する。さらに、これらは正確な用量で流出せず、20 で使用することを除いては例1記載と同じ方法でデキストロメトルフアンにより製造する。

【0027】例13~20

\* 【表3】

| 例                        | 13       | 14       | 15       | 16       | 17       | 18       | 19       | 20       |
|--------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| デキストロメトルフアン、HBr          | 0.78     | 0.78     | 0.78     | 0.78     | 0.78     | 0.78     | 0.78     | 0.78     |
| ペーターシクロデキストリン            | 12       | 12       | 12       | 12       | 12       | 12       | 12       | 12       |
| カルボキシメチル セルロース           | --       | --       | --       | --       | --       | --       | 2        | 1        |
| ヒドロキシエチル セルロース           | --       | 1        | --       | --       | --       | --       | --       | --       |
| ヒドロキシプロピル セルロース 1        | 2        | --       | 2        | --       | --       | --       | --       | --       |
| ヒドロキシプロピル セルロース 2        | --       | --       | --       | 2.5      | --       | --       | --       | --       |
| ヒドロキシプロピル メチル<br>セルロース 3 | --       | --       | --       | --       | --       | 2.5      | --       | --       |
| セルロース 4                  | --       | --       | --       | --       | 2.5      | --       | --       | --       |
| 硫酸マグネシウム結晶 アルミニウム        | 1        | 1        | 1        | 1        | 1        | 1        | 1        | 1        |
| グリセロール                   | 15       | 15       | 15       | 15       | 15       | 15       | 15       | 15       |
| ソルビトール                   | 15       | 15       | --       | --       | --       | --       | --       | --       |
| メチル パラベン                 | 0.15     | 0.15     | 0.15     | 0.15     | 0.15     | 0.15     | 0.15     | 0.15     |
| サッカリン ナトリウム              | 0.1      | 0.1      | 0.1      | 0.1      | 0.1      | 0.1      | 0.1      | 0.1      |
| グリチルリチン酸モノアンモニウム         | 0.03     | 0.03     | 0.03     | 0.03     | 0.03     | 0.03     | 0.03     | 0.03     |
| サイクラミン酸ナトリウム又は<br>カルシウム  | 0.03     | 0.03     | 0.03     | 0.03     | 0.03     | 0.03     | 0.03     | 0.03     |
| アズン フレーバ付与剤              | 0.35     | 0.35     | 0.35     | 0.35     | 0.35     | 0.35     | 0.35     | 0.35     |
| 着色料                      | d. q.    | d. q.    | d. q.    | d. q.    | d. q.    | d. q.    | d. q.    | d. q.    |
| 水                        | q. s. f. | q. s. f. | q. s. f. | q. s. f. | q. s. f. | q. s. f. | q. s. f. | q. s. f. |

注:

1 = Klucel HF (商標); 2 = Klucel MF (商標); 3 = Methocel K100M Prem. (商標);  
4 = Methocel 4M (商標)

上記ゲルシロップは完全に許容しうる外観、安定性および味を有する。さらに、これらは流れずに正確な用量で分配できる。

【0028】例21~27

ゲルシロップは異なる活性成分および異なるゲル化剤を表4に示す割合で使用することを除いて例1記載と同じ方法で製造する。

【表4】

| % | 例                 | 表 4     |         |         |         |         |         |         |
|---|-------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
|   |                   | 21      | 22      | 23      | 24      | 25      | 26      | 27      |
|   | パラセタモール           | 12.5*   | --      | --      | 12.5*   | --      | 8       | 2.72    |
|   | イブプロフェン           | --      | 10*     | --      | --      | --      | --      | --      |
|   | フェニルエフェドリン, HCl   | --      | --      | 0.5     | --      | --      | --      | --      |
|   | クロルフェナミン "Maleas" | --      | --      | 0.2     | --      | --      | --      | --      |
|   | ブソイドエフェドリン, HCl   | --      | --      | --      | --      | --      | --      | 0.54    |
|   | トリプロリジン, HCl      | --      | --      | --      | --      | --      | --      | 0.08    |
|   | デキストロメトルファン, HBr  | --      | --      | --      | --      | 0.72    | --      | --      |
|   | ペーダーシクロデキストリン     | --      | --      | --      | --      | 12      | --      | --      |
|   | ヒドロキシエチル セルローズ    | 1.5     | 1.5     | --      | --      | --      | --      | --      |
|   | キサンタンガム           | --      | --      | 2.5     | --      | --      | 2.2     | 2.2     |
|   | カルボマー 934P        | --      | --      | --      | 1       | 1       | --      | --      |
|   | グリセロール            | 15      | 15      | 15      | 15      | 15      | 10      | 15      |
|   | プロピレングリコール        | --      | 10      | --      | --      | --      | --      | 8.85    |
|   | ソルビトール            | 15      | --      | --      | 15      | 15      | 15      | 15      |
|   | エタノール, 95℃        | 0.2     | 0.2     | 0.2     | --      | --      | --      | --      |
|   | 安息香酸ナトリウム         | 0.2     | 0.2     | 0.2     | --      | --      | --      | --      |
|   | メチル パラベン          | --      | --      | --      | 0.15    | 0.15    | 0.1     | 0.1     |
|   | プロピル パラベン         | --      | --      | --      | --      | --      | 0.02    | --      |
|   | サッカリン ナトリウム       | 0.2     | 0.2     | 0.2     | 0.2     | 0.2     | 0.1     | 0.2     |
|   | グリチルリチン酸          | 0.08    | 0.08    | 0.08    | 0.08    | 0.08    | --      | --      |
|   | モノアソモニウム          | --      | --      | --      | --      | --      | --      | --      |
|   | サイクラミン酸ナトリウム      | 0.02    | 0.02    | 0.02    | 0.02    | 0.02    | --      | --      |
|   | 又はカルシウム           | --      | --      | --      | --      | --      | --      | --      |
|   | アンズ フレーバ付与剤       | 0.35    | 0.35    | 0.35    | 0.35    | 0.35    | 0.85    | --      |
|   | きいちごフレーバ付与剤       | --      | --      | --      | --      | --      | 0.3     | --      |
|   | バナナ/バニラフレーバ付与剤    | --      | --      | --      | --      | --      | --      | 0.2     |
|   | 着色料               | d. q.   | d. q.   | d. q.   | d. q.   | d. q.   | d. q.   | d. q.   |
|   | 水                 | q. s. f | q. s. f | q. s. f | q. s. f | q. s. f | q. s. f | q. s. f |

注:

＝パラセタモール (例2.1および2.4) およびイブプロフェン (例2.2) は流動層で被覆した粉末形であり、%は活性成分として示す。上記ゲルシロップは完全に許容しうる外観、安定性および味を有する。これらは正確

な用量で流れずに分配できる。

【0029】例2.8～4.1

ゲルシロップは例1記載と同じ方法で製造する。活性成分およびゲル化剤は表5に示す割合で使用した。

【表5】

| % | 例                  | 表 5     |         |         |         |         |         |         |
|---|--------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
|   |                    | 28      | 29      | 30      | 31      | 32      | 33      | 34      |
|   | パラセタモール            | --      | --      | --      | 8.12 *  | 8.12 *  | 12.5 *  | 6.25 *  |
|   | イブプロフェン            | --      | 5.66 *  | --      | --      | --      | --      | --      |
|   | ジヒドロキシアルミニウム       | 8.75    | --      | --      | --      | --      | --      | --      |
|   | カーボネート             | --      | --      | --      | --      | --      | --      | --      |
|   | アミノアセテート           | 3.75    | --      | --      | --      | --      | --      | --      |
|   | ブソイドエフェドリン, HCl    | --      | --      | 0.75    | 0.68    | 0.68    | --      | 0.75    |
|   | トリプロリジン, HCl       | --      | --      | 0.08    | 0.08    | 0.08    | --      | --      |
|   | マルチビタミン ミックス       | --      | --      | --      | --      | --      | --      | --      |
|   | グアイフェネシン           | --      | --      | --      | --      | --      | --      | --      |
|   | アクリバスタイン           | --      | --      | --      | --      | --      | --      | 0.08    |
|   | カルボキシステイン          | --      | --      | --      | --      | --      | --      | --      |
|   | デキストロメトルファン, HBr   | --      | --      | 0.37    | --      | --      | --      | --      |
|   | ペーダーシクロデキストリン      | --      | --      | 5.2     | --      | --      | --      | --      |
|   | キサンタンガム            | 2.3     | 2.3     | 2.3     | --      | --      | --      | 2.3     |
|   | カルボマー 934P         | --      | --      | --      | 1.7     | --      | --      | --      |
|   | メチル セルローズ          | --      | --      | --      | --      | 2.74    | --      | --      |
|   | ヒドロキシプロピル メチルセルローズ | --      | --      | --      | --      | --      | 2.48    | --      |
|   | グリセロール             | 15      | 15      | 10      | --      | --      | --      | 15      |
|   | プロピレン グリコール        | --      | 8.66    | --      | --      | --      | --      | --      |
|   | 水酸化ナトリウム           | --      | --      | --      | 0.78    | --      | --      | --      |
|   | 安息香酸ナトリウム          | 0.2     | 0.2     | 0.2     | 0.2     | 0.2     | 0.2     | 0.2     |
|   | サッカリン ナトリウム        | 0.2     | 0.2     | 0.15    | 0.2     | 0.2     | 0.2     | 0.2     |
|   | グリチルリチン酸モノ         | 0.08    | 0.08    | 0.08    | 0.08    | 0.08    | 0.08    | 0.3     |
|   | アソモニウム             | --      | --      | --      | --      | --      | --      | --      |
|   | サイクラミン酸ナトリウム       | 0.03    | 0.03    | 0.03    | 0.03    | 0.03    | 0.03    | 0.3     |
|   | 又はカルシウム            | --      | --      | --      | --      | --      | --      | --      |
|   | アンズ フレーバ付与剤        | 0.35    | 0.35    | 0.35    | 0.35    | 0.35    | 0.35    | 0.35    |
|   | 着色料                | d. q.   | d. q.   | d. q.   | d. q.   | d. q.   | d. q.   | d. q.   |
|   | 水                  | q. s. f | q. s. f | q. s. f | q. s. f | q. s. f | q. s. f | q. s. f |

【表6】

表 5 続き

| 例                 | 35       | 36       | 37       | 38       | 39       | 40       | 41       |
|-------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| パラセタモール           | --       | --       | --       | --       | --       | --       | --       |
| イブプロフェン           | --       | --       | --       | 5 *      | 5 *      | 5 *      | --       |
| ジヒドロキシアルミニウム      | --       | --       | --       | --       | --       | --       | --       |
| カーボネート            | --       | --       | --       | --       | --       | --       | --       |
| アミノアセテート          | --       | --       | --       | --       | --       | --       | --       |
| アサイドエフェドリン, HCl   | 0.75     | 0.75     | --       | 0.75     | --       | --       | --       |
| トリブロリジン, HCl      | --       | --       | 0.03     | --       | --       | --       | --       |
| マルチビタミン ミックス      | --       | --       | --       | --       | --       | --       | 3.5      |
| グアイフェネシン          | --       | 5        | --       | --       | --       | --       | --       |
| アクリバステイン          | 0.08     | 0.08     | --       | --       | --       | --       | --       |
| カルボシステイン          | --       | --       | --       | --       | --       | 10       | --       |
| デキストロメトルファン, HBr  | 0.37     | --       | --       | --       | --       | --       | --       |
| ペーテーションクロデキストリン   | 5.2      | --       | --       | --       | --       | --       | --       |
| キサンタンガム           | 2.3      | 2.3      | 2.3      | 2.3      | 2.3      | 2.3      | 2.3      |
| カルボマー 984P        | --       | --       | --       | --       | --       | --       | --       |
| メチルセルロース          | --       | --       | --       | --       | --       | --       | --       |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース | --       | --       | --       | --       | --       | --       | --       |
| グリセロール            | 15       | 15       | 15       | 15       | 15       | 15       | 15       |
| プロピレングリコール        | --       | --       | --       | --       | --       | --       | --       |
| 水酸化ナトリウム          | --       | --       | --       | --       | --       | --       | --       |
| 安息香酸ナトリウム         | 0.2      | 0.2      | 0.2      | 0.2      | 0.2      | 0.2      | 0.2      |
| サッカリンナトリウム        | 0.2      | 0.2      | 0.2      | 0.2      | 0.2      | 0.2      | 0.2      |
| グリチルリチン酸モノ        | 0.08     | 0.08     | 0.08     | 0.08     | 0.08     | 0.08     | 0.08     |
| アンモニウム            | --       | --       | --       | --       | --       | --       | --       |
| サイタラミン酸ナトリウム      | 0.08     | 0.08     | 0.08     | 0.08     | 0.08     | 0.08     | 0.08     |
| 又はカルシウム           | --       | --       | --       | --       | --       | --       | --       |
| アンズフレーバ付与剤        | 0.35     | 0.35     | 0.35     | 0.35     | 0.35     | 0.35     | 0.35     |
| 着色料               | d. q.    | d. q.    | d. q.    | d. q.    | d. q.    | d. q.    | d. q.    |
| 水                 | q. s. f. | q. s. f. | q. s. f. | q. s. f. | q. s. f. | q. s. f. | q. s. f. |

注:

\* =パラセタモール(例31、32、33および34)およびイブプロフェン(例29、38、39および40)は流動層で被覆した粉末形であり、%は活性成分

として示した。上記ゲルシロップは完全に許容しうる外観、安定性および味を有する。これらは正確な用量で流出せずに分配できる。

フロントページの続き

(72)発明者 ジヤン ルイ ヴイレ  
スイス国ブレン、ラ プリュエール ア  
フオンタニユヴァン